



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Off nlegungsschrift**
①⑩ **DE 199 47 747 A 1**

⑤① Int. Cl.⁷:
A 61 K 31/485
A 61 P 13/02

②① Aktenzeichen: 199 47 747.7
②② Anmeldetag: 5. 10. 1999
④③ Offenlegungstag: 12. 4. 2001

DE 199 47 747 A 1

⑦① Anmelder:
Grünenthal GmbH, 52078 Aachen, DE

⑦② Erfinder:
Christoph, Thomas, Dr., 52080 Aachen, DE;
Friderichs, Elmar, Dr., 52223 Stolberg, DE

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

WO 98 46 216 A1
WO 93 15 062 A1

WIEBALCK, A., u.a.: Sind Tramadol-Enantiomere
für die postoperative Schmerztherapie besser
geeignet als das Racemat? In: Der Anaesthesist
5/98, S.387-394;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Verwendung von (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol bzw. (+)-O-Demethyltramadol zur Therapie der
Harninkontinenz.

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tramadol bzw. O-Demethyltramadol, dabei insbesondere (+)-O-Demethyltramadol, als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

DE 199 47 747 A 1

Die Erfindung betrifft die Verwendung von (+)-Tramethyltramadol, als freie Basen und/oder in Form physikalischer Salze, zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang aus der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen, der erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität oder erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischer Behandlung) Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Muskulatur der Harnblase, die Sphinkter der Schließmuskulatur des Harnleiters, der Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostataschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chuteau.

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abgerichtete Impuls an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung) vermehrten Harndrang versteht man dabei insbesondere schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Ursachen können Harnblasenentzündungen und neurogene Blasen sein.

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz wird bei Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Patienten.

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und Harninkontinenz durch Medikamente, die an den Reflexen des unteren Harntraktes beteiligt sind, behandelt. Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Harndrang haben. Diese Medikamente sind z. B. trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Meprobamat, die den Widerstand des Harnleiters oder des Blasenmuskels erhöhen, zu β -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder Methylpiperazine und -piperidine, sind für diese Indikationen geeignet.

Die WO 98146216 zeigte erstmals, daß in den Indikationen Harndrang und Harninkontinenz Tramadol eingesetzt werden kann. Tramadol – (1R,2S)-1-(4-Methylpiperazin-1-yl)-N-methyl-2-piperidinmethanamin – ist ein Razemat und ein bekanntes zentral wirksames Opioid mit bekannten Nebenwirkungen hervorruft (J. Pharm. Med. 1993, 1, 1).

Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist Tramadol in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Injektionen, Suppositorien, Salben, Cremes, Gelen, etc. angewendet worden. Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist Tramadol in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Injektionen, Suppositorien, Salben, Cremes, Gelen, etc. angewendet worden.

Auch die Anwendung von Tramadol ist, auch wenn sie in Abhängigkeit von der Dosis mit einigen, zum Teil in der Literatur bekannten Nebenwirkungen verbunden ist, eine dauerhafte Harninkontinenzbehandlung auch bei der Verwendung des Razemates Tramadol in dieser Indikation. Bei höheren Dosierungen Wirkung auf die Blasenfunktion. Bei niedrigeren Dosierungen – insbesondere bei bestimmten Dosierungen – insbesondere bei bestimmten Dosierungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bevorzugt sind, als aus dem Stand der Technik bekannt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß (+)-Tramadol in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Injektionen, Suppositorien, Salben, Cremes, Gelen, etc. angewendet werden kann, um den Harndrang zu behandeln, und zwar in geringeren Dosierungen als das Razemat.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung von (+)-Tramadol in Form von Tabletten, Kapseln, Sirupen, Injektionen, Suppositorien, Salben, Cremes, Gelen, etc. angewendet werden kann, um den Harndrang zu behandeln, und zwar in geringeren Dosierungen als das Razemat.

Tramadol ist ein Razemat und besteht aus gleichen Anteilen von (+)- und (-)-Enantiomeren. Bekannt ist, daß die Enantiomere von Tramadol ein wirksames Opioid sind, während beim (-)-Enantiomeren eine deutliche analgetische Wirkung fehlt. Bei der Verwendung von (+)- und (-)-Tramadol nachgewiesen, daß die (+)-Enantiomere eine deutliche analgetische Wirkung aufweisen, während die (-)-Enantiomere eine deutliche analgetische Wirkung aufweisen.

Völlig abweichend von diesen Erfahrungen aus der Literatur ist es nun gefunden worden, daß die (+)-Enantiomere in ihrer Wirkung auf die Blasenfunktion nicht nur deutlich wirksamer als das Razemat sondern sogar stärker wirksam als das (-)-Enantiomer sind. Daraus ergibt sich, daß die (+)-Enantiomere nicht nur die Wirkung auf die Blasenfunktion von (+)-Tramadol verstärken, sondern auch die Wirkung von (-)-Tramadol auf die Blasenfunktion.

So hat die Verwendung von (+)-Tramadol gegen

zemat (WO 98/46216), klare Vorteile, da erheblich niedriger dosiert werden kann, deutlich weniger als 50% der für Tramadol nötigen Dosierung. Entsprechend niedriger sind die Nebenwirkungen, da auch (-)-Tramadol zu diesen, insbesondere auch den analgetischen Wirkungen, beiträgt. Möglichkeiten zur Herstellung von (+)-Tramadol sind in Arzneim.-Forsch./Drug Res. 28 (I), 114 (1978) und insbesondere bevorzugt in der DE 196 01 745 C1 beschrieben.

Bei der Verwendung von (+)-Tramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz. Bevorzugt ist dabei insbesondere die Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze. Tramadol bildet in vivo den Metaboliten O-Demethyltramadol, der gleichfalls als Enantiomergemisch vorliegt. In Hinsicht auf analgetische Wirkungen haben Untersuchungen ergeben, daß sowohl die beiden Tramadol-Enantiomere als auch die beiden Enantiomere der Tramadolmetabolite an der analgetischen Wirkung beteiligt sind (J. Pharmacol. Exptl. Ther. 260, 275 (1992); Arzneim. Forschung 38, 877 (1988)).

Überraschenderweise hatte auch das Razemat O-Demethyltramadol bereits bei niedrigen Konzentrationen eine deutliche Wirkung auf die Blasenfunktion. Bei genauerer Untersuchung der Enantiomere zeigte es sich, daß (-)-O-Demethyltramadol keine Wirkung auf die Blasenfunktion hatte bzw. im Razemat sogar hemmend wirkte, während (+)-O-Demethyltramadol für die gesamte Wirkung auf die Blasenfunktion verantwortlich und deutlich wirksamer war als das Razemat. Die Herstellung von O-Demethyltramadol als Razemat oder in Form der Enantiomeren ist aus EP 534 628 und WO 93/04675 bekannt. Die Herstellung des Enantiomers (+)-O-Demethyltramadol erfolgt bevorzugt nach dem in DE 196 01 744 C2 beschriebenen Verfahren.

Bei der Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol oder (+)-O-Demethyltramadol auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Die Erfindung betrifft weiter Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-Tramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-Tramadol geringerer Anteil an (-)-Tramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereoisomeren, Basen oder Salze von physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, enthalten. In den entsprechenden Arzneimitteln mit (+)-O-Demethyltramadol ist es nicht notwendig, aber bevorzugt, ausschließlich das (+)-O-Demethyltramadol Enantiomere zu verwenden. Ein gegenüber dem (+)-O-Demethyltramadol geringerer Anteil an (-)-O-Demethyltramadol ist aber akzeptabel und darf in erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von der Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u. a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemässen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemässen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines "Once-daily"-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0% des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden.

Auch wenn die erfindungsgemässen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben (+)-Tramadol, O-Demethyltramadol

oder (+)-O-Demethyltramadol auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet wird, bzw. entsprechende Verfahren, in denen O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereoisomeren, Basen oder Salze von, physiologisch verträglichen Säuren, insbesondere (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze, verwendet werden/wird.

Das folgende Beispiel soll die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

10

Beispiel

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787-793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkathe-
 15 teter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisierungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Im einzelnen wurden die folgenden Parameter bestimmt:

20 Miktionsdruck (micturition pressure MP, maximaler Druck während der Miktion), Basaldruck (basal pressure BP, niedrigster Druck während der Füllungsphase), Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion), Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung während der Füllungsphase), Miktionsvolumen (micturition volume MV, Volumen des abgesetzten Harns) und Restvolumen (Residual volume RV, Blasenkapazität abzüglich des Miktionsvolumens). Besonderes Augenmerk ist
 25 dabei auf den Schwellendruck zu richten, da eine Erhöhung eine wichtige therapeutische Wirkung bei den erfindungsgemäßen Indikationen anzeigt, wie auch auf Residualvolumen und Miktionsvolumen.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert, wurden die Testsubstanzen (Tramadol, 10 mg/kg i. v.; (+)-Tramadol, 5 mg/kg i. v.; (-)-Tramadol, 5 mg/kg i. v.; Vehikel = 0,9% NaCl) appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert
 30 von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 1).

35

40

45

50

55

60

65

	micturition pressure [cm H ₂ O]	threshold pressure [cm H ₂ O]	basal pressure [cm H ₂ O]	bladder capacity [ml]	micturition volume [ml]	residual volume [ml]
Tramadol 10.0 mg/kg i.v. (n=9)	v: 74 ± 5 h: 66 ± 5 Diff.: - 11%	v: 15.01 ± 1.32 h: 25.50 ± 2.40*** Diff.: + 70%	v: 10.21 ± 1.03 h: 14.31 ± 1.89* Diff.: + 40 %	v: 0.95 ± 0.06 h: 0.78 ± 0.08 Diff.: - 18 %	v: 0.85 ± 0.05 h: 1.13 ± 0.08** Diff.: + 33 %	v: 0.10 ± 0.02 h: 0.05 ± 0.005 Diff.: - 50%
(+)-Tramadol 5.0 mg/kg i.v. (n=9)	v: 60 ± 4 h: 51 ± 7 Diff.: - 15%	v: 8.0 ± 1.10 h: 19.20 ± 3.02** Diff.: + 140%	v: 4.23 ± 0.35 h: 6.46 ± 1.13* Diff.: + 53 %	v: 0.92 ± 0.08 h: 0.90 ± 0.09 Diff.: - 2%	v: 0.81 ± 0.07 h: 1.18 ± 0.12*** Diff.: + 46 %	v: 0.11 ± 0.02 h: 0.006 ± 0.003** Diff.: - 95 %
(-)-Tramadol 5.0 mg/kg i.v. (n=10)	v: 69 ± 4 h: 59 ± 3* Diff.: - 15%	v: 7.32 ± 2.21 h: 7.10 ± 0.44 Diff.: - 3%	v: 4.12 ± 0.40 h: 4.20 ± 0.30 Diff.: + 2 %	v: 1.19 ± 0.13 h: 1.10 ± 0.09* Diff.: - 8 %	v: 1.07 ± 0.13 h: 1.01 ± 0.09 Diff.: - 6 %	v: 0.12 ± 0.01 h: 0.10 ± 0.02 Diff.: - 17 %

Tabelle 1: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch Tramadol und seine Enantiomere. Angegeben sind Durchschnittswerte mit Standardabweichung vor (v) und nach Anwendung (h) der Testsubstanz sowie die Differenz (Diff.), die Veränderung im Vergleich zum Vorwert [%]; n entspricht der Anzahl der Versuche; Signifikanz (Student T-Test): * p < 0.05; ** p < 0.01; *** p < 0.001.

Tramadol (10 mg/kg i. v.) zeigte hier den erwarteten Effekt. Es war ein deutlicher Anstieg des Schwellendrucks und

des Basaldrucks unter Beibehaltung des Miktionsdrucks festzustellen. Die Blasenkapazität wurde nicht verändert, während das Miktionsvolumen erhöht und das Residualvolumen deutlich erniedrigt wurde. Dies alles spricht für eine positive Wirkung des Tramadol Razemats auf die Blasenfunktion, wie bereits aus der WO 98/46216 bekannt war. Bei der Untersuchung der beiden Enantiomere (jeweils 5 mg/kg i. v.) stellte sich hingegen heraus, daß nur das (+)-Enantiomer nicht aber das (-)-Enantiomer einen Effekt auf die Blasenparameter ausübt. Dabei übersteigt der Effekt von 5 mg/kg Tramadol den Effekt von 10 mg/kg razemischen Tramadol deutlich. Im Bereich des Schwellendrucks ist sogar die doppelte Wirkung festzustellen. Daraus läßt sich schließen, daß (+)-Tramadol Träger der Aktivität des Razemats ist und daß (-)-Tramadol im Racemat wahrscheinlich nicht nur unwirksam ist, sondern vermutlich sogar einen hemmenden Effekt hat.

Daher ist hier nachgewiesen, daß (+)-Tramadol eine deutlich bessere Wirkung auf die Blasenfunktion besitzt als das razemische Tramadol.

Patentansprüche

1. Verwendung von (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
2. Verwendung von O-Demethyltramadol und/oder seiner Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
3. Verwendung von (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.
4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.
5. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-Tramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
6. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens O-Demethyltramadol und/oder seine Enantiomeren, Diastereomeren, Basen oder Salze physiologisch verträglicher Säuren sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
7. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens (+)-O-Demethyltramadol als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.
8. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz ein Hydrochlorid ist.